

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-325154

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 12 月 10 日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/60	A E D		A 6 1 K 31/60	A E D
	A B E			A B E
	A B F			A B F
	A B G			A B G
	A B N			A B N

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

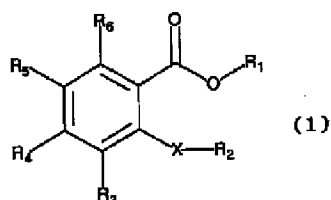
(21) 出願番号	特願平8-74196	(71) 出願人	000003126 三井東圧化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成 8 年 (1996) 3 月 28 日	(72) 発明者	山下 博之 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平7-76175	(72) 発明者	奥村 邦雄 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内
(32) 優先日	平 7 (1995) 3 月 31 日	(72) 発明者	溝上 健二 千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平7-76176		
(32) 優先日	平 7 (1995) 3 月 31 日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安息香酸誘導体およびそれを有効成分として含有するホスホリパーゼ A₂ 阻害剤

(57) 【要約】 (修正有) は治療薬として有用である。

【解決手段】 一般式 (1) で表される安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびそれを有効成分とする P L A₂ 阻害剤並びに、炎症性疾患の治療および／または予防剤。



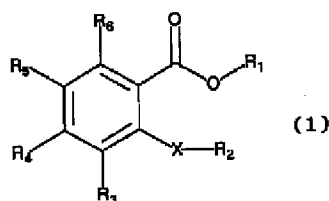
〔式中、R₁ は水素原子、低級アルキル基等；R₂ は C₁₀ ~ C₃₀ アルキル基；R₃, R₄, R₅, R₆ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、アミノ基等；X は酸素原子またはイオウ原子；を示す〕

【効果】 一般式 (1) で示される安息香酸誘導体は、I 型および II 型ホスホリパーゼ A₂ に対する強い阻害活性を有しており、肺炎、リウマチ、アレルギー、虚血性血管障害、気管支喘息、潰瘍、関節炎、皮膚炎、痛風、外傷誘発炎症などの炎症性疾患の予防および／また

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1) [化1]

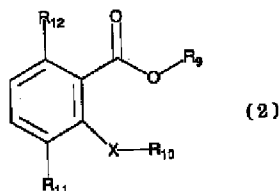
【化1】



(式中、Xは酸素原子またはイオウ原子を、R₁は水素原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)_n C(=O)O$ R₇、 $-(CH_2)_n OC(=O)R_7$ または $-(CH_2)_n N(R_7)(R_8)$ を示し、R₂はハロゲン原子、フェニル基、置換フェニル基または水酸基で置換されていてもよく、途中の任意の位置に1個の-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₇)-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R₇)-、-N(R₇)C(=O)-、二重結合、三重結合から選択される結合を有してもよく、直鎖でも環構造でも分枝していてもよい炭素数10から30のアルキル基を示し、R₃、R₄、R₅およびR₆は同一もしくは異なって水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン原子またはハロゲン化低級アルキル基を示し、R₇およびR₈は同一もしくは異なって水素原子、低級アルキル基または $-CH_2CH_2OH$ を示し、nは1から6の整数を示す。)で表されることを特徴とする安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホリパーゼA₂阻害剤。

【請求項2】 一般式(2) [化2]

【化2】



(式中、Xは酸素原子またはイオウ原子を、R₉は水素原子、低級アルキル基または $-(CH_2)_n N(R_{13})(R_{14})$ を示し、R₁₀はハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基、フェニル基または置換フェニル基で置換されていてもよく、途中の任意の位置に1個の-O-結合または1個および複数の2重結合を有してもよい炭素数10から30の、直鎖でも分枝していてもよいアルキル基を示し、R₁₁およびR₁₂は同一もしくは異なって水

素原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を示す。R₁₃およびR₁₄は同一のまたは異なって水素原子または低級アルキル基を示す。nは1から6の整数を表す。ただし、R₁₁およびR₁₂がともに水素原子である場合にR₁₀が炭素数12、14、16または18で無置換の直鎖アルキル基および分枝アルキル基である場合を除く。)で表されることを特徴とする安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式(2)のXが酸素原子、R₁₀が炭素数10から22の直鎖アルキル基、R₁₁およびR₁₂が水素原子である請求項2記載のアルコキシ安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。ただし、R₁₀が炭素数12、14、16または18である場合は除く。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載のホスホリパーゼA₂阻害剤を有効成分とする肺炎、リウマチ、アレルギー、虚血性血管障害、気管支喘息、潰瘍、関節炎、皮膚炎、痛風または外傷誘発炎症等の炎症性疾患予防および/または治療薬。

【請求項5】 炎症性疾患が急性または慢性肺炎である請求項4記載の予防および/または治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安息香酸誘導体を有効成分として含有するホスホリパーゼA₂(以下、PLA₂と略す)阻害剤に関する。さらに詳しくは、肺炎、リウマチ、アレルギー、虚血性血管障害、気管支喘息、潰瘍、関節炎、皮膚炎、痛風、外傷誘発炎症などの炎症性疾患の予防および/または治療薬として有用なPLA₂阻害剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】これまで各種炎症性疾患の治療薬としては、ステロイド系薬剤と、非ステロイド系薬剤とが知られている。前者はプロスタグランジン類およびロイコトリエン類の両方の生合成経路を阻害することにより、強い抗炎症作用を示すが、同時に多くの場合、副作用が出現し問題となっている。また後者は前者に比較して、抗炎症作用が弱くさらに有効な薬剤が望まれている。

【0003】一方プロスタグランジン、ロイコトリエンの一連の生体内反応の律速酵素としてPLA₂が注目されている。このPLA₂の阻害剤はプロスタグランジンとロイコトリエンの両方の生合成を抑えることができ、副作用の少ない強力な抗炎症作用を有する薬剤であると期待されている。PLA₂阻害剤の抗炎症作用に関しては既に国内外の数多くの文献に記載されている[Drug of the Future, 15, 140(1990); Arthritis and Rheumatism, 36, 190(1993); Immunology Today, 12(1991)等]。PLA₂阻害剤としては、p-ブプロモフェナシルプロミド等、種々のものが従来から知られているが、阻

害活性が十分でない等の問題があり、未だ医薬品として上市されたものはない。

【0004】なお、一般式(1)で表される化合物の中には公知化合物が含まれているが、その用途として知られているのは、色素用カップラー原料[CS265355、DE2114577、EP423764、DD255999]、駆虫剤原料[Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 3628(1976)]、抗結核菌剤[薬学雑誌, 79, 1378(1959)]などであり、一般式(1)で表される化合物が、PLA₂阻害作用を示すことは全く知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】PLA₂には膵臓から消化酵素として外分泌されるI型と、細胞内に存在しアラキドン酸代謝の初期過程に関与する内分泌性のII型の存在が知られ、通常の炎症ではII型が重要であるとされている。しかし、膵炎では通常の炎症と異なってI型酵素による自己消化がまず問題となり、膵臓から血液中に逸脱したプロテアーゼ、アミラーゼ、リパーゼ、I型PLA₂等が各臓器に働いて炎症を起こし、その部位でII型PLA₂が活性化され、多臓器障害の原因になると考えられている[Scand. J. Gastroent., 15, 519(1980); Digestion, 52, 232(1992); International Journal of Pancreatolgy, 8, 187(1991)]。したがって、膵炎を含む炎症性疾患治療薬に有用であるためには、I型及びII型を共に強く阻害するPLA₂阻害剤が必要であるが、これまでこのような観点からのPLA₂阻害剤の探索は知られていない。すなわち本発明は、I型及びII型を共に強く阻害するPLA₂阻害剤の提供を目的とするものである。

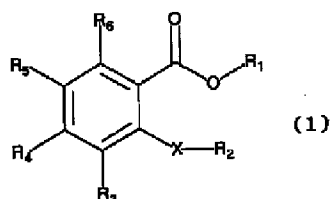
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決するために多くの化合物を合成評価してきた。それらの内、以下に示す安息香酸誘導体が目的とする強いPLA₂阻害活性を有し、かつ膵炎等の炎症性疾患の予防および/または治療薬として有用であることを見だし本発明を完成した。すなわち、本発明は、

〔1〕 一般式(1) [化3]

【0007】

〔化3〕



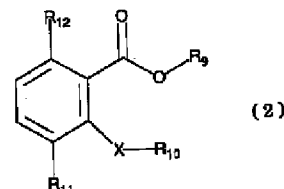
(式中、Xは酸素原子またはイオウ原子を、R₁は水素原子、低級アルキル基、-(CH₂)_nC(=O)OR₇、-(CH₂)_nOC(=O)R₇または-(CH₂)_nN(R₇)(R₈)を示し、R₂はハロゲン原子、フェニル基、置換フェニル基または水酸基で置換されていても

よく、途中の任意の位置に1個の-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₇)-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R₇)-、-N(R₇)C(=O)-、二重結合、三重結合から選択される結合を有してもよく、直鎖でも環構造でも分枝していてもよい炭素数10から30のアルキル基を示し、R₃、R₄、R₅およびR₆は同一もしくは異なって水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン原子またはハロゲン化低級アルキル基を示し、R₇およびR₈は同一もしくは異なって水素原子、低級アルキル基または-CH₂CH₂OHを示し、nは1から6の整数を示す。)で表されることを特徴とする安息香酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するホスホリパーゼA₂阻害剤であり、また、

〔2〕 一般式(2) [化4]

【0008】

〔化4〕



(式中、Xは酸素原子またはイオウ原子を、R₉は水素原子、低級アルキル基または-(CH₂)_n-N

(R₁₃)(R₁₄)を示し、R₁₀はハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基、フェニル基または置換フェニル基で置換されてもよく、途中の任意の位置に1個の-O-結合または1個および複数の2重結合を有してもよい炭素数10から30の、直鎖でも分枝していてもよいアルキル基を示し、R₁₁およびR₁₂は同一もしくは異なって水素原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を示す。R₁₃およびR₁₄は同一のまたは異なって水素原子または低級アルキル基を示す。nは1から6の整数を表す。ただし、R₁₁およびR₁₂がともに水素原子である場合にR₁₀が炭素数12、14、16または18で無置換の直鎖アルキル基および分枝アルキル基である場合を除く。)で表されることを特徴とする安息香酸誘導体またはその薬理的に許容される塩であり、また、

【0009】〔3〕 一般式(2)のXが酸素原子、R₁₀が炭素数10から22の直鎖アルキル基、R₁₁および

R₁₂が水素原子である請求項2記載のアルコキシ安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。ただし、R₁₀が炭素数12、14、16または18である場合は除くであり、また、

【0010】[4] [1]～[3]のいずれかに記載のホスホリパーゼA₂阻害剤を有効成分とする肺炎、リウマチ、アレルギー、虚血性血管障害、気管支喘息、潰瘍、関節炎、皮膚炎、痛風または外傷誘発炎症等の炎症性疾患予防および／または治療薬であり、また、

【0011】[5] 炎症性疾患が急性または慢性肺炎である[4]記載の予防および／または治療薬である。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明をさらに詳細に説明する。一般式(1)において-CO₂R₁のオルト位にOR₂基、SR₂基が、また一般式(2)において-CO₂R₉のオルト位にOR₁₀、SR₁₀基が存在することが重要であり、メタ位、パラ位に置換基が存在する場合はI型PLA₂に対する阻害活性は低い。

【0013】R₂、R₁₀の炭素数は10から30であり、好ましくは炭素数が10から22である。炭素数10未満の場合にはI型、II型PLA₂に対する阻害活性が著しく低下し、炭素数が30を越えるとI型PLA₂に対する阻害活性低下が認められる。また、R₂はハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよいが、水酸基の場合は2個以下が好ましい。さらに、R₂はその置換基の任意の位置にエーテル結合などを1個有してもよいが、2個以上の存在は活性低下を示す。R₄、R₅は共に水素原子であるものが好ましく、さらにはR₃、R₆が同一もしくは異なって水素原子、水酸基またはニトロ基であるものが好ましい。

【0014】in vitroでのPLA₂阻害活性本体は、一般式(1)または(2)のR₁またはR₉が水素原子のカルボン酸化合物およびその塩であるが、吸収率改善、作用持続時間の延長、毒性の低減、水溶性の改善、物性の改善などを目的に、従来技術によりプロドラッグ体として使用することもでき、R₁として水素原子の他、低級アルキル基、-(CH₂)_nC(=O)OR₇、-(CH₂)_nOC(=O)R₇あるいは-(CH₂)_nN(R₇)(R₈)を、R₉としては水素原子の他、低級アルキル基または-(CH₂)_n-N(R₁₃)(R₁₄)などの形態をとることができる。

【0015】一般式(1)または(2)の説明で使用した低級アルキル基とは、炭素数1から6の直鎖、分岐または環状のアルキル基を示し、具体的な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、ヘキシル基などが挙げられる。

【0016】また一般式(1)または(2)において、R₂またはR₁₀の具体的な例としてはデシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オ

クタデシル基、ノナデシル基、ドコシル基、トリコシル基、ヘキサコシル基、イコシル基、トリアコシル基、2-メチルデシル基、2-ヘキシルデシル基、6-エチルデシル基、12-メチルテトラデシル基、14-エチルヘキサデシル基、コレステリル基、12-シクロヘキシルドデシル基、1H、1H、2H、2H-ヘプタデカフルオロデシル基、2-ヒドロキシヘキサデシル基、18-ヒドロキシオクタデシル基、16-メトキシヘキサデシル基、14-ブトキシテトラデシル基、12-(ヘキシルチオ)ドデシル基、12-(ヘキシルスルフィニル)ドデシル基、

【0017】12-(ヘキシルスルホニル)ドデシル基、14-(N,N-ジメチルアミノ)テトラデシル基、14-(N-ヘキシルアミノ)テトラデシル基、2-オキシドコシル基、ヘキサデシルオキシカルボニルメチル基、16-(エトキシカルボニル)ヘキサデシル基、16-(ヘキサノイルオキシ)ヘキサデシル基、2-(ドデカノイルオキシ)エチル基、12-(ブタノイルアミノ)ドデシル基、12-(N-ヘキシル(ヘキサノイルアミノ))ドデシル基、16-(N,N-ジブチルアミノカルボニル)ヘキサデシル基、オレイル基、ヘキサデカ-2-イニル基、2-(12-クロロドデシルオキシ)エチル基、10-(イソプロピルオキシ)デシル基、1-エチル-2-(ドデシルオキシ)ブチル基、ファルネシル基、ゲラニル基、ゲラニルゲラニル基などが挙げられる。

【0018】また、一般式(1)および(2)におけるR₃、R₄、R₅、R₆、R₁₁、R₁₂の低級アルキルアミノ基の具体的な例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、2-メチルプロピルアミノ基などが挙げられ、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基の具体的な例としては、ヒドロキシメチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、4-ヒドロキシブチルアミノ基、6-ヒドロキシヘキシルアミノ基、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、N,N-ビス(4-ヒドロキシブチル)アミノ基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(4-ヒドロキシブチル)アミノ基などが挙げられ、

【0019】低級アルカノイルアミノ基の具体的な例としては、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基などが挙げられ、低級アルカノイルオキシ基の具体的な例としては、アセトキシル基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基などが挙げられ、低級アルキルスルホニルアミノ基の具体的な例としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルアミノ基などが挙げられ、低級

アルキルスルホニルオキシ基の具体的な例としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、ブチルスルホニルオキシ基、ヘキシルスルホニルオキシ基などが挙げられ、低級アルコキシル基の具体的な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、

【0020】ヒドロキシ低級アルコキシル基の具体的な例としては、ヒドロキシメトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-ヒドロキシブトキシ基、4-ヒドロキシブトキシ基、6-ヒドロキシヘキシルオキシ基などが挙げられ、低級アルキル基の具体的な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、ヘキシル基などが挙げられ、低級アルカノイル基の具体的な例としては、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ヘキサノイル基などが挙げられ、ハロゲン原子の具体的な例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、ハロゲン化低級アルキル基の具体的な例としては、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨウ化メチル基、トリフルオロメチル基などが挙げられる。

【0021】上記一般式(1)で示される化合物の薬理学的に許容される塩における、薬理学的に許容されることは、人体に投与された時において著しい副作用または毒性が出現しないことを、及びその薬理活性を消失させないことを意味する。これらの薬学上許容される塩の具体例として、一般式(1)の化合物がカルボン酸などの酸性を示す官能基を有する場合には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニア、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、アニリン、ピリジン等の有機塩基との塩を挙げることができ、一般式(1)の化合物がアミンなどの塩基性を示す官能基を有する場合には、塩酸、臭化水素酸、磷酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸等の無機または有機酸との塩を挙げることができる。

【0022】以下に本発明の一般式(1)で表される化合物の具体例を例示するが、そのプロドラッグ体であるエステルも含まれる。さらに本発明は、これらに限定されるものではない。

- (1) 2-(デシルオキシ)安息香酸
- (2) 2-(ドデシルオキシ)安息香酸
- (3) 2-(トリデシルオキシ)安息香酸
- (4) 2-(テトラデシルオキシ)安息香酸
- (5) 2-(ペンタデシルオキシ)安息香酸
- (6) 2-(ヘキサデシルオキシ)安息香酸
- (7) 2-(ヘプタデシルオキシ)安息香酸
- (8) 2-(オクタデシルオキシ)安息香酸

(9) 2-(ノナデシルオキシ)安息香酸

(10) 2-(ドコシルオキシ)安息香酸

【0023】(11) 2-(ヘキサコシルオキシ)安息香酸

(12) 2-(トリアコシルオキシ)安息香酸

(13) 2-(オレイルオキシ)安息香酸

(14) 2-(コレステリルオキシ)安息香酸

(15) 2-(14-エチルヘキサデシルオキシ)安息香酸

(16) 2-(1H, 1H, 2H, 2H-ヘプタデカフルオロデシルオキシ)安息香酸

(17) 2-(16-ヒドロキシヘキサデシルオキシ)安息香酸

(18) 2-(16-メトキシヘキサデシルオキシ)安息香酸

(19) 2-(3-ヒドロキシヘキサデシルオキシ)安息香酸

(20) 2-(オクタデシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸

【0024】(21) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸

(22) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-アミノ安息香酸

(23) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(メチルアミノ)安息香酸

(24) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)安息香酸

(25) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(アセチルアミノ)安息香酸

(26) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(メチルスルホニルアミノ)安息香酸

(27) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ヒドロキシ安息香酸

(28) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-メトキシ安息香酸

(29) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸

(30) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-アセチル安息香酸

【0025】(31) 2-(ヘキサデシルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸

(32) 2-(オクタデシルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸

(33) 2-(ヘキサデシルオキシ)-6-メトキシ安息香酸

(34) 2-(ヘキサデシルオキシ)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸

(35) 2-(ヘキサデシルオキシ)-6-(4-ヒドロキシブトキシ)安息香酸

(36) 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-シアノ安息香酸

香酸

(37) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3-カルボキシ
安息香酸

(38) 2- (ヘキサデシルオキシ) -6-カルバモイル
安息香酸

(39) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3-アセトキシ
安息香酸

(40) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3- (メチルスルホニルオキシ) 安息香酸

【0026】 (41) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3, 5-ジクロロ安息香酸

(42) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸

(43) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3-クロロ安息香酸

(44) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3-メチル安息香酸

(45) 2- (ヘキサデシルオキシ) -4-ヒドロキシ安息香酸

(46) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-クロロ安息香酸

(47) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-フルオロ安息香酸

(48) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-メチル安息香酸

(49) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-アミノ安息香酸

(50) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-ヒドロキシ安息香酸

【0027】 (51) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5-ニトロ安息香酸

(52) 2- (ヘキサデシルオキシ) -5- (クロロメチル) 安息香酸

(53) 2- (ヘキサデシルオキシ) -3- (トリフルオロメチル) 安息香酸

(54) 2- (ヘキサデシルオキシ) -6-ヒドロキシ安息香酸

(55) 2- (オクタデシルオキシ) -6-ニトロ安息香酸

(56) 2- (2- (ドデシルオキシ) エトキシ) 安息香酸

(57) 2- (18-ヒドロキシ (オクタデシルオキシ)) 安息香酸

(58) 2- (12- (ヘキシルチオ) ドデシルオキシ) 安息香酸

(59) 2- (12- (ヘキシルスルホニル) ドデシルオキシ) 安息香酸

(60) 2- (14- (N, N-ジメチルアミノ) テトラデシルオキシ) 安息香酸

【0028】 (61) 2- (2-オキソドコシルオキ

シ) 安息香酸

(62) 2- (ヘキサデシルオキシカルボニルメトキシ) 安息香酸

(63) 2- (16- (エトキシカルボニル) ヘキサデシルオキシ) 安息香酸

(64) 2- (16- (ヘキサノイルオキシ) ヘキサデシルオキシ) 安息香酸

(65) 2- (12- (ブタノイルアミノ) ドデシルオキシ) 安息香酸

(66) 2- (16- (N, N-ジブチルアミノカルボニル) ヘキサデシルオキシ) 安息香酸

(67) 2- (ヘキサデカ-2-イニルオキシ) 安息香酸

(68) 2- (2- (デカノイルオキシ) エトキシエトキシ) 安息香酸

(69) 2- (2- (ヘキサデシルオキシ) エトキシ) -3-ヒドロキシ安息香酸

(70) 2- (2- (ヘキサデシルオキシ) エトキシ) -3-ニトロ安息香酸

【0029】 (71) 2- (ヘキサデシルオキシ) 安息香酸イソブチル

(72) 2- (ヘキサデシルオキシ) 安息香酸エトキシカルボニルメチル

(73) 2- (ヘキサデシルオキシ) 安息香酸ヘキサノイルオキシエチル

(74) 2- (ヘキサデシルオキシ) 安息香酸N, N-ジブチルアミノエチル

(75) 2- (ヘキサデシルオキシ) 安息香酸N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノエチル

(76) 2- (グラニルオキシ) 安息香酸

(77) 2- (ファルネシルオキシ) 安息香酸

(78) 2- (グラニルグラニルオキシ) 安息香酸

(79) 2- (10-フェニルデシルオキシ) 安息香酸

(80) 2- (ヘキサデシルチオ) 安息香酸

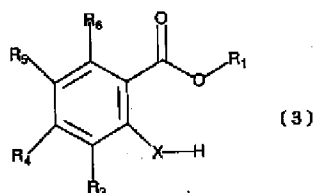
(81) 2- (オクタデシルチオ) 安息香酸

またはこれらの塩。これらの化合物は、1種または2種以上混合して用いてもよい。

【0030】なお、従来の技術の項で説明したように、一般式(1)で表される化合物の中には公知化合物が含まれているが、PLA₂阻害作用を示すことは全く知られていない。また、一般式(2)で示される請求項2および請求項3の化合物群は、新規な化合物である。一般式(1)および(2)の化合物は、例えば以下の一般的方法により製造される。一般式(3) [化5]

【0031】

【化5】



(式中、X、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆は一般式(1)の場合と同じ。)で表される化合物に、一般式(4)

[化6]

【0032】

[化6] R₂-OH (4)

(式中、R₂は一般式(1)の場合と同じ。)で表される化合物を一般式(3)で表される化合物に対して0.2~10.0モル量、より好ましくは0.5~2.0モル量、さらに好ましくは0.8~1.5モル量加え、さらにトリフェニルホスフィン(一般式(3)で表される化合物に対して0.8~2.0モル量、より好ましくは1.0~1.2モル量加えて適当な溶媒に溶解あるいは懸濁し、アゾジカルボン酸ジエチルを一般式(3)で表される化合物に対して0.8~2.0モル量、より好ましくは1.0~1.2モル量を滴下して加え反応させることにより、一般式(1)で表される化合物を得ることができる。

【0033】この反応は-30℃から当該反応混合物の還流温度以下の温度で行われ、好ましくは-5~50℃、さらに好ましくは20~40℃の範囲から反応温度が選ばれる。この反応に用いる適当な溶媒としては、この反応に対して不活性な溶媒ならば制限なく使用でき、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルスルホキシド等を使用することができる。

【0034】また、一般式(3)及び(4)で表される化合物に主反応部位以外の活性官能基が存在する場合は、適当な保護基を用いて反応した後に脱保護することが好ましい。目的物の精製はカラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留などの一般的方法により行うことができる。一般式(2)の化合物も同様に製造される。

【0035】さらに、プロドラッグとして、安息香酸のカルボキシル基のエステル体を合成する際には、相当するカルボン酸を塩化チオニル等で酸塩化物に導いた後に、相当するアルコール(例えば、N、N-ジメチルアミノエタノール等)と反応させるか、相当するカルボン酸とアルコールをジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、DCCと略記)、カルボジイミダゾール(以下、CDIと略記)、アゾジカルボン酸ジエチル等の縮合剤存在下反応させることにより容易に目的とするエステル体が得られる。この際、反応物のモル比は任意の比で使用可能であるが、好ましくは、0.8~1.2当量である。溶媒も特に限定されないが、THF、エチルエーテ

ル、ジオキサン、トルエン、ピリジン、トリエチルアミン、クロロホルム、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の非プロトン性有機溶媒が使用される。反応温度としては、0℃から使用する溶媒の沸点まで許容されるが、好ましくは室温付近である。

【0036】さらに、一般式(1)および(2)で表される化合物は、適当な酸または塩基を加えることにより、薬理的に許容される塩に導くことができる。

【0037】本発明の抗炎症剤を炎症性疾患治療薬として用いる場合、その投与量、剤形は、有効成分として用いる一般式(1)および(2)で表される化合物の物性、投与対象の症状、年齢、性別により異なるが、例えば成人1日あたり10~5,000mg、好ましくは10~1,000mgをそのままあるいは治療的に不活性な賦形剤を添加した医薬用組成物として経口的に粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の剤形で、または非経口的に座剤、注射剤、輸液用等張液、吸入剤あるいは貼付剤等の剤形で投与することができる。

【0038】製剤中における有効成分の含有量は特に制限はないが通常は1~90%である。なお、本発明のPLA₂阻害剤の毒性は、炎症性疾患治療薬として用いるには問題がないレベルである。

【0039】

【実施例】以下に本発明の実施例として、化合物の製造例、医薬製剤の製造例および薬理試験例を挙げて詳細に説明する。なお、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではない。

(化合物の製造例)

実施例1 2-(デシルオキシ)安息香酸メチル
サリチル酸メチル1.00g、デカノール1.09g、トリフェニルホスフィン1.81gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル1.30gのTHF3ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン50mlを加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して粗製の2-(デシルオキシ)安息香酸メチルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5)で精製し、2-(デシルオキシ)安息香酸メチル1.78gを得た。NMR(CDC1₃) δ ppm: 7.77(1H, dd)、7.42(1H, dt)、6.89~7.02(2H, m)、4.00(2H, t)、3.88(3H, s)、1.76~1.89(2H, m)、1.27~1.60(14H, m)、0.87(3H, t)。性状：油状物。

【0040】実施例2 2-(デシルオキシ)安息香酸
実施例1で得られた化合物1.75gをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて50℃で3時間攪拌し加水分解した。反応液を塩酸で中和してから減圧濃縮し、析出物を水洗後、濾過して集めた。これを少量のメタノールから再結晶

し、2-（デシルオキシ）安息香酸1.54gを得た。
NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.20 (1H, d d)、7.54 (1H, dt)、7.13 (1H, dt)、7.04 (1H, dd)、4.25 (2H, t)、1.87~1.97 (2H, m)、1.01~1.79 (14H, m)、0.88 (3H, t)。性状：油状物。

【0041】実施例1及び2に準じて、以下の実施例3から17の化合物を合成した。

実施例3 2-（トリデシルオキシ）安息香酸メチル
NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.80 (1H, d d)、7.43 (1H, dt)、6.91~6.98 (2H, m)、4.03 (2H, t)、3.89 (3H, s)、1.78~1.88 (2H, m)、1.23~1.51 (20H, m)、0.88 (3H, t)。性状：油状物。

【0042】実施例4 2-（トリデシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.19 (1H, d d)、7.54 (1H, dt)、7.07 (1H, dt)、6.89 (1H, dd)、4.23 (2H, t)、1.90~1.95 (2H, m)、0.91~1.88 (20H, m)、0.87 (3H, t)。融点：43~44℃。

【0043】実施例5 2-（ペンタデシルオキシ）安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.79 (1H, d d)、7.46 (1H, dt)、6.91~7.00 (2H, m)、4.02 (2H, t)、3.89 (3H, s)、1.77~1.88 (2H, m)、1.26~1.51 (24H, m)、0.88 (3H, t)。融点：33~34℃。

【0044】実施例6 2-（ペンタデシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.20 (1H, d d)、7.56 (1H, dt)、7.13 (1H, t)、7.05 (1H, d)、4.26 (2H, t)、1.87~1.97 (2H, m)、1.43~1.49 (2H, m)、1.23~1.33 (22H, m)、0.88 (3H, t)。融点：54~56℃。

【0045】実施例7 2-（ヘキサデシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.88 (t, 3H)、1.26~1.68 (m, 22H)、1.87~2.01 (m, 2H)、4.25 (t, 2H)、7.04 (dd, 1H)、7.14 (dt, 1H)、7.55 (dt, 1H)、8.20 (dd, 1H)。融点：56~58℃。

【0046】実施例8 2-（ヘプタデシルオキシ）安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.77 (1H, d d)、7.40~7.46 (1H, m)、6.85~6.98 (2H, m)、4.03 (2H, t)、3.89 (3H, s)、1.80~1.88 (2H, m)、1.26~1.50 (28H, m)、0.88 (3H, t)。融点：39~40℃。

【0047】実施例9 2-（ヘプタデシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.20 (1H, d d)、7.55 (1H, dt)、7.14 (1H, t)、7.04 (1H, d)、4.25 (2H, t)、1.87~1.97 (2H, m)、1.42~1.52 (2H, m)、1.22~1.36 (26H, m)、0.88 (3H, t, J=7.3)。融点：61~64℃。

【0048】実施例10 2-（ノナデシルオキシ）安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.76~7.80 (1H, m)、7.37~7.47 (1H, m)、6.93~7.00 (2H, m)、4.03 (2H, t)、3.89 (3H, s)、1.80~1.88 (2H, m)、1.26~1.49 (32H, m)、0.88 (3H, t)。融点：44~46℃。

【0049】実施例11 2-（ノナデシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.20 (1H, d d)、7.55 (1H, dt)、7.14 (1H, t)、7.05 (1H, d)、4.25 (2H, t)、1.87~1.97 (2H, m)、1.46~1.58 (2H, m)、1.22~1.44 (30H, m)、0.88 (3H, t)。融点：67~68℃。

【0050】実施例12 2-（ドコシルオキシ）安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.58~7.93 (1H, m)、7.39~7.46 (1H, m)、6.93~6.98 (2H, m)、4.02 (2H, t)、3.88 (3H, s)、1.77~1.87 (2H, m)、1.25~1.53 (38H, m)、0.88 (3H, t)。融点：64~65℃。

【0051】実施例13 2-（ドコシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.20 (1H, d d)、7.55 (1H, dt)、7.14 (1H, t)、7.05 (1H, d)、4.25 (2H, t)、1.87~1.97 (2H, m)、1.46~1.58 (2H, m)、1.22~1.44 (36H, m)、0.88 (3H, m)。融点：74~75℃。

【0052】実施例14 2-（オクタデシルオキシ）-3-ニトロ安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.00 (1H, d

d)、7.88 (1H, dd)、7.14~7.28 (1H, m)、4.07 (2H, t)、3.95 (3H, s)、1.75~1.85 (2H, m)、1.39~1.45 (2H, m)、1.26~1.39 (28H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 46-48℃。

【0053】実施例15 2-(オクタデシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.33 (1H, d)、8.05 (1H, dt)、7.38 (1H, t)、4.17 (2H, t)、1.83~1.93 (2H, m)、1.41~1.44 (2H, m)、1.26~1.38 (28H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 66-67℃。

【0054】実施例16 2-(ドコシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸メチル

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.00 (1H, d)、7.88 (1H, dd)、7.14~7.28 (1H, m)、4.07 (2H, t, J=6.5)、3.95 (3H, s)、1.75~1.85 (2H, m)、1.39~1.45 (2H, m)、1.26~1.39 (36H, m)、0.88 (3H, t, J=7.3)。融点: 58-60℃。

【0055】実施例17 2-(ドコシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 8.32 (1H, d)、8.04 (1H, dt)、7.37 (1H, t)、4.17 (2H, t)、1.82~1.93 (2H, m)、1.40~1.44 (2H, m)、1.25~1.39 (36H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 73-75℃。

【0056】実施例18 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル1.00gをピリジン1.5gに溶解し、これに無水酢酸0.67gを滴下して室温で1夜攪拌した。反応液を氷水にあげて反応を停止し、析出した結晶を濾別した。メタノールから再結晶し、3-アセトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル0.99gを得た。得られた3-アセトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル0.99g、ヘキサデカノール1.14g、トリフェニルホスフィン1.23gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル0.98gのTHF3ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。

【0057】減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン50mlを加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して粗製の2-(ヘキサデシルオキシ)-3-アセトキシ安息香酸メチルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5)で精製し、2-(ヘキサデシルオキ

シ)-3-アセトキシ安息香酸メチルを1.74g得た。これをメタノール10mlに溶解し、さらに28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液8mlを加えて、室温で1時間攪拌した。これに希塩酸を加えて酸性にした後、大量の水にあげて酢酸エチルで抽出し、2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルを1.57g得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.38 (1H, d)、7.14 (1H, dd)、7.03 (1H, t)、5.92 (1H, s)、3.98 (2H, t)、3.91 (3H, s)、1.76~1.87 (2H, m)、1.26~1.45 (26H, m)、0.88 (3H, t)。性状: 油状物。

【0058】実施例19 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ヒドロキシ安息香酸

実施例18で得られた化合物1.55gをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて60℃で4時間攪拌し加水分解した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥して2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ヒドロキシ安息香酸1.37gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.63 (1H, d)、7.13~7.17 (2H, m)、4.11 (2H, t)、1.81~1.92 (2H, m)、1.25~1.46 (26H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 92-98℃。

【0059】実施例20 2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(メチルスルホニルアミノ)安息香酸

3-ニトロサリチル酸メチル1.00g、ヘキサデカノール1.23g、トリフェニルホスフィン1.33gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル0.88gのTHF3ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン50mlを加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して残渣にメタノール20mlを加えて攪拌し、氷冷後に濾過し2-(ヘキサデシルオキシ)-3-ニトロ安息香酸メチルを1.97g得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し、10%Pd/C 0.06gを加え、常圧で水素添加した。1.6時間後、触媒を濾過で除き、減圧濃縮して、2-(ヘキサデシルオキシ)-3-アミノ安息香酸メチル1.88gを得た。

【0060】これにトリエチルアミン0.66gを加え、これにクロロホルム25mlを加えて溶解し、氷冷した。メタンスルホン酸クロリド0.66gをクロロホルム10mlに溶解して滴下した後、30分間攪拌した。反応液を水洗後、減圧濃縮して2-(ヘキサデシルオキシ)-3-(メチルスルホニルアミノ)安息香酸メチルを得た。これをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて50℃で3時間攪拌し加水分解した。反応液に濃塩酸を加えて

酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥して2-（ヘキサデシルオキシ）-3-（メチルスルホニルアミノ）安息香酸2.18gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.80 (1H, d)、7.78 (1H, t)、7.23 (1H, d)、4.03 (2H, t)、3.08 (3H, s)、1.80~1.90 (2H, m)、1.20~1.60 (26H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 92-94℃。

【0061】実施例21 2-（ヘキサデシルオキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル
2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.00g、ヘキサデカノール1.33g、トリフェニルホスフィン1.44gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル1.20gのTHF3ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン50mlを加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して残渣にメタノール20mlを加えて攪拌し、氷冷後に濾過し、2-（ヘキサデシルオキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルを1.76gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.32 (1H, q)、7.01~7.23 (2H, m)、4.01 (2H, t)、3.89 (3H, s)、3.86 (3H, s)、1.73~1.84 (2H, m)、1.26~1.56 (26H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 32-33℃。

【0062】実施例22 2-（ヘキサデシルオキシ）-3-メトキシ安息香酸

実施例20で得られた化合物1.70gをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて60℃で5時間攪拌して加水分解した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥して2-（ヘキサデシルオキシ）-3-メトキシ安息香酸1.69gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 11.59 (1H, bs)、7.74 (1H, q)、7.13~7.20 (2H, m)、4.26 (2H, t)、3.91 (3H, s)、1.78~1.91 (2H, m)、1.06~1.54 (26H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 62-63℃。

【0063】実施例23 2-（ヘキサデシルオキシ）-3-（2-ヒドロキシエトキシ）安息香酸
2-（ヘキサデシルオキシ）-3-ヒドロキシ安息香酸メチル1.18g、モノアセチルエチレングリコール0.31g、トリフェニルホスフィン0.79gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル0.63gのTHF3ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=15/

1→10/1）により処理し、3-（2-アセトキシエトキシ）-2-（ヘキサデシルオキシ）安息香酸メチル1.41gを得た。これをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて60℃で5時間攪拌して加水分解した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥して、2-（ヘキサデシルオキシ）-3-（2-ヒドロキシエトキシ）安息香酸0.64gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.77 (1H, m)、7.19 (2H, m)、4.29 (2H, t)、4.18 (2H, t)、4.03 (2H, t)、1.80~1.91 (2H, m)、1.26~1.46 (26H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 71-74℃。

【0064】実施例24 2-（ヘキサデシルオキシ）-6-ヒドロキシ安息香酸メチル
2、6-ジヒドロキシ安息香酸メチル1.00gとヘキサデシルアルコール1.44g、トリフェニルホスフィン1.56gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル1.20gのTHF3ml溶液を滴下した。室温で1時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5）で精製し、2-（ヘキサデシルオキシ）-6-ヒドロキシ安息香酸メチル1.53gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.30 (1H, d)、6.57 (1H, d)、6.38 (1H, d)、3.98 (2H, t)、3.93 (3H, s)、1.78~1.83 (2H, m)、1.42~1.60 (2H, m)、1.20~1.40 (24H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 52-53℃。

【0065】実施例25 2-（ヘキサデシルオキシ）-6-ヒドロキシ安息香酸

実施例24で得られた化合物1.5gをメタノール30mlに溶解し、さらに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて70℃で4時間攪拌して加水分解した。反応液を濃塩酸を加えて酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥して、2-（ヘキサデシルオキシ）-6-ヒドロキシ安息香酸0.89gを得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 7.39 (1H, t)、6.71 (1H, d)、6.47 (1H, d)、4.23 (2H, t)、1.88~1.91 (2H, m)、1.40~1.60 (2H, m)、1.20~1.50 (24H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 92-95℃。

【0066】実施例26 2-（オクタデシルオキシ）-6-ヒドロキシ安息香酸
2、6-ジヒドロキシ安息香酸メチル1.00gとオクタデシルアルコール1.61g、トリフェニルホスフィン1.87gをTHF10mlに溶解し、アゾジカルボ

ン酸ジエチル 1.24 g の THF 3 ml 溶液を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣に n-ヘキサン 50 ml を加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して残渣にメタノール 20 ml を加えて攪拌し、氷冷後に濾過し、粗製の 2-(オクタデシルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸メチルを得た。これをメタノール 30 ml に溶解し、さらに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えて 70℃ で 5 時間加熱攪拌して加水分解した。反応液を濃塩酸を加えて酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/n-ヘキサン=2/5）で精製し、2-(オクタデシルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸 0.59 g を得た

NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.37 (1H, t)、6.71 (1H, d)、6.47 (1H, d)、4.23 (2H, t)、1.85~1.97 (2H, m)、1.20~1.70 (30H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 59~61℃。

【0067】実施例 27 2-(3-ヒドロキシ-ペンタデシルオキシ)安息香酸

サリチル酸メチル 1.00 g、3-ヒドロキシ-ペンタデカ-1-オール 1.61 g、トリフェニルホスフィン 1.81 g を THF 10 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル 1.30 g の THF 3 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に n-ヘキサン 50 ml を加えてスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して粗製の 2-(3-ヒドロキシ-ペンタデシルオキシ)安息香酸メチルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5）で精製し、2-(3-ヒドロキシ-ペンタデシルオキシ)安息香酸メチル 1.07 g を得た。このエステル化合物 1.00 g をメタノール 30 ml に溶解し、さらに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えて 50℃ で 3 時間攪拌し加水分解した。

【0068】反応液を塩酸で中和してから減圧濃縮し、析出物を水洗後、濾過して集めた。これを少量のメタノールから再結晶し、2-(3-ヒドロキシ-ペンタデシルオキシ)安息香酸 0.92 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.18 (1H, d)、7.55 (1H, dt)、7.11 (1H, t)、7.05 (1H, d)、4.43~4.47 (1H, t)、4.30~4.36 (1H, m)、3.86~3.95 (1H, m)、2.00~2.11 (1H, m)、1.52~1.62 (2H, m)、1.26~1.42 (22H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 80~82℃。

【0069】実施例 28 2-(2-(ドデシルオキシ)エトキシ)安息香酸

サリチル酸メチル 1.00 g、2-(ドデシルオキシ)エタノール 1.51 g、トリフェニルホスフィン 1.8

1 g を THF 10 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル 1.30 g の THF 3 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に n-ヘキサン 50 ml を加えてスラッジングし、不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮して粗製の 2-(2-(ドデシルオキシ)エトキシ)安息香酸メチルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5）で精製し、2-(2-(ドデシルオキシ)エトキシ)安息香酸メチル 0.79 g を得た。

【0070】このエステル化合物 0.75 g をメタノール 30 ml に溶解し、さらに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えて 50℃ で 3 時間攪拌し加水分解した。反応液を塩酸で中和してから減圧濃縮し、析出物を水洗後、濾過して集めた。これを少量のメタノールから再結晶し、2-(2-(ドデシルオキシ)エトキシ)安息香酸 0.69 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.18 (1H, d)、7.55 (1H, dt)、7.15 (1H, t)、7.05 (1H, d)、4.33~4.39 (2H, m)、3.82~3.85 (2H, m)、3.53 (2H, m)、1.59~1.64 (4H, m)、1.25~1.29 (16H, m)、0.88 (3H, t)。融点: 44~46℃。

【0071】実施例 29 2-(ヘキサデシルチオ)安息香酸

チオサリチル酸メチル 1.68 g の THF 溶液 20 ml にトリフェニルホスフィン 5.25 g (1.0 当量)、1-ヘキサデカノール 7.27 g (3.0 当量) を溶解させ、ここに室温でアゾジカルボン酸ジエチル 3.48 g (2.0 当量) の THF 12 ml 溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後室温で攪拌、一晚放置した。この反応液を n-ヘキサンでスラッジングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製し、目的物 4.67 g (収率 76%) を得た。

【0072】このエステル体 4.67 g をメタノール 40 ml とジオキサン 60 ml の混合液に溶解し、これに 2N の水酸化ナトリウム水溶液 5.7 ml を加えて攪拌、一晚放置した。これに 1N 塩酸を加えて中和してから大量の水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、濃縮後カラム精製（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1→クロロホルム）を行い、目的物 0.50 g (収率 17%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.88 (t, 3H)、1.22~1.35 (m, 26H)、1.40~1.55 (m, 2H)、1.68~1.78 (m, 2H)、2.93 (t, 2H)、7.21 (t, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.49 (dt, 1H)、8.14 (dd, 1H)

【0073】実施例30 2-（ペンタデシルチオ）安息香酸

実施例2と同様の操作で、相当するアルコールに1-ペンタデカノールを使用して、2-（ペンタデシルチオ）安息香酸を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.88 (t, 3H)、1.25-1.35 (m, 24H)、1.40-1.50 (m, 2H)、1.66-1.78 (m, 2H)、2.93 (t, 2H)、7.23 (t, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.49 (dt, 1H)、8.14 (dd, 1H)。

【0074】実施例31 2-（1H、1H、2H、2H、ヘプタデカフルオロデカオキシ）安息香酸

実施例27と同様の操作で、相当するアルコールに1H、1H、2H、2H、ヘプタデカフルオロデカノールを使用して、2-（1H、1H、2H、2H、ヘプタデカフルオロデカオキシ）安息香酸を合成した。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 2.68-2.86 (m, 2H)、4.56 (t, 2H)、7.06 (d, 1H)、7.19 (t, 1H)、7.60 (dt, 1H)、8.20 (dd, 1H)。融点：79-81.5℃。

【0075】実施例32 2-オレイルオキシ安息香酸メチル

サリチル酸メチル 1.00g の THF 溶液 10ml にトリフェニルホスフィン 1.81g (1.05当量)、オレイルアルコール（純度60%）3.00g (1.05当量)を溶解させ、ここに室温でアゾジカルボン酸ジエチル 1.38g (1.21当量)のTHF溶液 3mlをゆっくり滴下した。滴下終了後室温で攪拌、一晚放置した。この反応液をn-ヘキサンでスラッシングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=50/1）で精製し、表題化合物 1.67g（収率63%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.88 (t, 3H)、1.2-2.1 (m, 31H)、3.88 (s, 3H)、4.02 (t, 2H)、5.34 (t, 2H)、6.9-7.0 (m, 2H)、7.4-7.5 (t, 1H)、7.75-7.80 (dd, 1H)。性状：油状物。

【0076】実施例33 2-（フィトキシ）安息香酸サリチル酸メチル 1.00g の THF 溶液 13ml にトリフェニルホスフィン 1.81g (1.05当量)、フィトール 2.06g (1.06当量)を溶解させ、ここに室温でアゾジカルボン酸ジエチル 1.38g (1.21当量)のTHF溶液 5mlをゆっくり滴下した。滴下終了後室温で攪拌、一晚放置した。この反応液をn-ヘキサンでスラッシングし、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢

酸エチル=15/1）で精製し、さらに、酢酸エチル 50mlに溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固、減圧乾燥を行い、エステル体の淡黄色液体 2.05g（収率72%）を得た。

【0077】このエステル体 1.50g のメタノール溶液 10ml に10%水酸化ナトリウム水溶液 10mlを加え、油温70℃で3時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、1.2N塩酸で中和してから大量の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固および減圧乾燥し、目的物の黄色液体 1.45g（収率72%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.86 (t, 12H)、1.00-1.57 (m, 19H)、1.77 (s, 3H)、2.07 (t, 2H)、4.79 (d, 2H)、5.53 (t, 1H)、7.06 (d, 1H)、7.13 (t, 1H)、7.55 (dt, 1H)、8.20 (dd, 1H)。性状：油状物。

【0078】以下実施例33と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

実施例34 2-（ファルネシルオキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 1.60-2.20 (m, 20H)、4.78 (t, 2H)、5.08-5.11 (br, 2H)、5.53 (t, 1H)、7.05 (dd, 1H)、7.13 (t, 1H)、7.55 (dt, 1H)、8.20 (dd, 1H)。性状：油状物。

【0079】実施例35 2-（10-フェニルー-n-デカノキシ）安息香酸

NMR (CDCl₃) δ ppm; 1.22-1.64 (m, 14H)、1.86-1.97 (m, 2H)、2.60 (t, 2H)、4.25 (t, 2H)、7.04 (d, 1H)、7.10-7.30 (m, 6H)、7.55 (dt, 1H)、8.20 (dd, 1H)。性状：油状物。

【0080】実施例36 2-（15-カルボキシル-ペンタデカノキシ）安息香酸

NMR (DMSO) δ ppm; 1.23 (m, 24H)、1.6-1.75 (m, 2H)、2.18 (t, 2H)、4.01 (t, 2H)、6.97 (t, 1H)、7.09 (d, 1H)、7.46 (t, 1H)、7.59 (dd, 1H)。融点：84-86.5℃。

【0081】実施例37 2-（12-（p-カルボキシルフェノキシ）ドデシルオキシ）安息香酸

NMR (DMSO) δ ppm; 1.20-1.50 (m, 16H)、1.65-1.80 (m, 4H)、3.95-4.05 (m, 4H)、6.90-7.05 (m, 3H)、7.09 (d, 1H)、7.43 (dt, 1H)、7.60 (dd, 1H)、7.87 (d, 2H)。融点：146-147.5℃。

【0082】実施例38 2-(12-(*o*-カルボキシルフェノキシ)ドデシルオキシ)安息香酸

NMR (DMSO) δ ppm; 1.20-1.50 (m, 16H)、1.60-1.80 (m, 4H)、4.00 (t, 4H)、6.96 (t, 2H)、7.09 (d, 2H)、7.45 (dt, 1H)、7.60 (dd, 1H)。融点: 136.5-138.5°C。

【0083】実施例39 N,Nジメチルアミノエチル 2-(1-ヘキサデシルオキシ)安息香酸エステル塩酸塩

実施例7で得られた2-(1-ヘキサデシルオキシ)安息香酸0.5g (1.38mmol)をチオニクロライド1.6g (13.8mmol)に溶解し、室温で攪拌し、一夜放置した。チオニクロライドを留去し、2-(1-ヘキサデシルオキシ)安息香酸クロライドを結晶として得た。これをそのまま次の反応に使用した。N,Nジメチルアミノエタノール0.13g (1.51mmol)をピリジン5mlに溶解し、窒素気流下、水冷して、上記クロライドをメチレンクロライド5mlに溶解し、10分で滴下した。徐々に室温に戻し、3時間攪拌した。

【0084】ピリジンを留去し、エチルエーテル/NaHCO₃水溶液で中和、抽出し、エチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮することで粗製のプロドラッグ体0.57gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: CHCl₃→CHCl₃/MeOH=50/1→20/1)により処理し、精製物0.5gを得た。(収率84.7%)
NMR (DMSO) δ ppm; 0.85 (t, 3H)、1.23-1.43 (m, 26H)、1.65-1.72 (m, 2H)、2.19 (s, 6H)、2.56 (t, 2H)、4.01 (t, 2H)、4.27 (t, 2H)、6.99 (t, 1H)、7.11 (d, 1H)、7.49 (dt, 1H)、7.60 (dd, 1H)。性状: 油状物。

【0085】上記エステル体14.00gに4N-ジオキサン塩酸8.9mlを加えた。氷水で冷却しながら振り動かし、析出した固体を濾別、酢酸エチル洗浄、減圧乾燥して、目的物の塩酸塩を12.32g (収率81.1%)得た。

NMR (DMSO) δ ppm; 0.85 (t, 3H)、1.24-1.42 (m, 26H)、1.66-1.76 (m, 2H)、2.83 (s, 6H)、3.47 (t, 2H)、4.03 (t, 2H)、4.55 (t, 2H)、7.01 (t, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.54 (dt, 1H)、7.81 (dd, 1H)。融点: 84-88°C。

【0086】実施例40 N,Nジメチルアミノ 2-(フィトキシ)安息香酸エステル塩酸塩
実施例33で得られた2-(フィトキシ)安息香酸0.

5gのTHF溶液5mlにジエチルアザカルボン酸ジエチル0.22g (1.05当量)のTHF溶液1mlを添加し、ここにN,Nジメチルアミノエタノール0.12g (1.12当量)のTHF溶液4mlを約5分かけて滴下後、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを少量加え、*n*-ヘキサンでスラッシングして不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: CHCl₃/MeOH=100/0~100/1)を行い、プロドラッグ体の黄色液体0.27g (収率46.6%)を得た。

【0087】この全量に4N-ジオキサン塩酸0.17mlを加え、室温で約10分振り動かし、濃縮乾固、減圧乾燥を行い、目的物の黄色液体0.29g (収率: ほぼ定量的)を得た。

NMR (DMSO) δ ppm; 0.85 (t, 12H)、1.05-1.55 (m, 19H)、1.69 (s, 3H)、2.00 (t, 2H)、3.33 (s, 6H)、3.47 (t, 2H)、4.55 (t, 2H)、4.64 (d, 2H)、5.38 (t, 1H)、7.02 (t, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.54 (dt, 1H)、7.79 (dd, 1H)。性状: 油状物。

【0088】(医薬製剤の製造例)

実施例41 2-(ペンタデシルオキシ)安息香酸ナトリウムの注射剤の製造

2-(ペンタデシルオキシ)安息香酸ナトリウム20mgおよび塩化ナトリウム0.85gをとり、これを適量の注射用蒸留水を加えて溶解し全量を100mlとし、メンブレンフィルターで除菌濾過して注射剤とした。

【0089】実施例42 2-(ペンタデシルオキシ)安息香酸の錠剤の製造

2-(ペンタデシルオキシ)安息香酸1g、乳糖123gおよびトウモロコシデンプン20gをよく混合し、これをヒドロキシプロピルセルロース5gを水100mlに溶解した液で混合造粒し、50°Cで4時間乾燥した。これにステアリン酸マグネシウム1gを加えてよく混合し、打錠機を用い、1錠あたり150mgの重量で製錠した。

【0090】(薬理試験例)

実施例43 PLA₂阻害作用

一般式(1)で表される代表的化合物のI型PLA₂に対する阻害作用は、カツマタらの方法[Analytical Biochemistry, 154, 676(1986)]に基づいて測定した。測定方法は以下の通りである。ネジ蓋付試験管に終濃度が100mM tris-塩酸緩衝液(pH=8.0)、0.01mg/ml ウシ血清アルブミン、2mM 塩化カルシウムとなるように調製した溶液に、検体を濃度が10、100、500μMとなるように精製水またはジメチルスルホキシド10μlに溶解して添加した。これにブタ脾臓由来のPLA₂(Boehringer

Mannheim社製)を試験管あたり50mUを1mg/mlのウシ血清アルブミンを含む10ml tris-塩酸緩衝液(pH=8.0)に溶解して添加し、37℃で30分間プレインキュベーションを行った。

【0091】その後、試験管あたり1mMの1-パルミトイル-2-[1-¹⁴C]アラキドニルホスファチジルコリン(Dupont社製)と、25mMのデオキシコレートNa塩を含む80%エタノール溶液50μlを加え、37℃で5分間インキュベートした。200mMのエチレンジアミン4酢酸を含む5%トリトンX-100を100μl加え反応を停止させた。0.1%酢酸/n-ヘキサンを5ml、無水硫酸ナトリウムを約0.25g加え、10分間振とうした。3,000rpmで10分間遠心分離後、上層のn-ヘキサン層1mlをバイアルに移し放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0092】次にII型PLA₂に対する阻害作用は、デハースらの方法[Biochemistry, 13, 1146, (1974)]に基づき、以下の方法で測定した。エッペンドルフ型チューブに塩化カルシウム10mMを含む0.1Mトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)に、精製水またはジメチルスルホキシド50μlに溶解した検体を終濃度が10、100、500μMとなるように加え、これに部分精製したヒトのリウマチ関節炎液由来のPLA₂(比活性0.

128nmol/30分/50ng蛋白質)を添加し、37℃で30分間プレインキュベーションを行った。その後、トリチウム標識アラキドン酸でラベルした大腸菌菌体(Dupont社製)をチューブあたり0.71nmol Pi、約30,000dpmを50μlの生理食塩水に懸濁して加え、37℃で30分間インキュベーションを行った。2.5N-塩酸を100ml添加し反応を停止させ、33.3mg/mlのウシ血清アルブミンを300μl加えた後、14,000rpm、5分間遠心分離し、遠心上清450μlをバイアルに移し放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。I型、II型に対する阻害活性が強い場合は、検体濃度を0.1、1、10μMあるいはより低濃度に調製し測定した。

【0093】これらの方法で測定した化合物のPLA₂阻害活性のIC₅₀値を表-1[表1]に示した。本表において、実施例番号39、40等の化合物は、いわゆるプロドラッグ体であり、本試験によるPLA₂阻害活性値は低い。しかし、薬物を体内に投与した場合、エステラーゼ等の酵素でエステル部位が速やかに加水分解され、相当する活性体(実施例番号7、33)に変換し、強いPLA₂阻害活性を示す。

【0094】

【表1】

表-1 PLA₂阻害活性のIC₅₀値

実施例 番号	IC ₅₀ 値 (μM)	
	I型PLA ₂	II型PLA ₂
2	46	3.7
4	2.6	0.38
6	1.4	5.4
7	5.4	0.32
9	2.4	0.24
11	4.5	0.028
13	38	0.015
15	4.0	0.78
17	3.6	10.0
19	2.0	4.9
20	16	3.0
22	26	27.0
23	40	10.0
25	14	0.75
26	40	2.6
27	44	1.7
28	58	3.8
29	1.8	0.03
30	2.3	0.4
31	8.1	5.6
33	2.0	0.20
34	11	1.50
35	2.7	0.40
36	19.2	16.7
37	21	4.40
38	142	8.1
39	175	>500
40	360	>500

【0095】実施例44 抗肺炎作用（セルレイン誘発急性肺炎モデル）

実験には、雄性SDラット（日本エスエルシー、9週齢、体重280～300g）を用いた。実験前日に大腿静脈にカニューレを挿入し、前日夕方より絶食した。セルレイン（Bacchem社から購入）は、生理的食塩水に溶解し、20μg/kg（2ml/kg）を1時間おきに4回、頸背部に皮下投与した。検体は5%マンニトール水溶液に懸濁後、酢酸ナトリウムまたは1N KOHを添加、溶解して投与した。他の対照化合物も5%マンニトールに溶解後、検体と同様に酢酸ナトリウムまたは1N KOHを添加して検体溶液と等しいpHに調整して投与した。

【0096】病態対照群には溶媒（5%マンニトールに酢酸ナトリウムまたは1N KOHを添加して検体溶液と

等しいpHに調整した溶液）のみ投与した。薬物投与は、カニューレを通してセルレイン投与開始と同時に開始し、0.8ml/hrの流量で5時間infusionを行った。なお、セルレイン投与開始前には薬物の血中濃度を上昇させる目的で、それぞれの薬物を溶媒のみで溶解したものの1時間分をカニューレを通して投与した。

【0097】セルレイン薬物投与開始から5時間後にネンブタール過剰投与により犠死せしめ、脾臓を摘出し、その湿重量を測定した。薬物投与群におけるこの湿重量の値が少ないほど抗肺炎作用が強いと考えられる。[図1]に代表的な検体についての結果を示すが、本発明化合物は概ねこれらの作用を有する。

【0098】

【発明の効果】一般式（1）で表される安息香酸誘導体

は、実施例で詳しく述べたとおり I 型および I I 型 P L A₂ に対する強い阻害活性を有しており、膝炎、リウマチ、アレルギー、虚血性血管障害、気管支喘息、潰瘍、関節炎、皮膚炎、痛風、外傷誘発炎症などの炎症性疾患の予防および／または治療薬として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】ラットセルレイン誘発急性膝炎モデルにおける抗膝炎作用を示す図である。

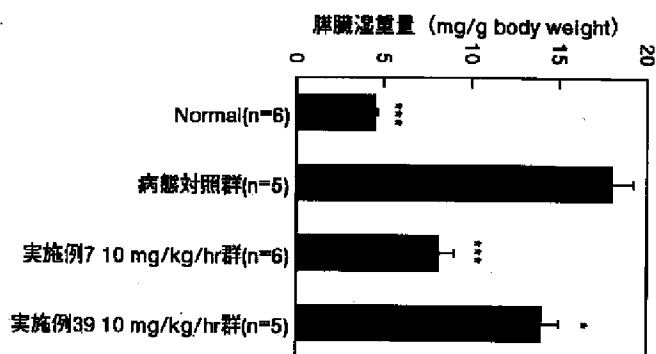
【符号の説明】

* 有意水準 $p < 0.01$

*** 有意水準 $p < 0.001$

I 標準偏差

【図 1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/60	A C D		A 6 1 K 31/60	A C D
	A C J			A C J
	A C L			A C L
	A D A			A D A
	A D M			A D M
C 0 7 C 65/21		9450-4H	C 0 7 C 65/21	D
205/57		9450-4H	205/57	
219/14		7457-4H	219/14	
229/62		9450-4H	229/62	
233/54			233/54	
235/46		9547-4H	235/46	
311/08		7419-4H	311/08	
317/44		7419-4H	317/44	
321/24		7419-4H	321/24	
323/50		7419-4H	323/50	
(72) 発明者 依田 洋恵	千葉県茂原市東郷1144番地	三井東圧化学株式会社内	(72) 発明者 大塚 健悟	千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内
(72) 発明者 深澤 信幸	千葉県茂原市東郷1144番地	三井東圧化学株式会社内	(72) 発明者 川面 博	千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧化学株式会社内
			(72) 発明者 國分 裕一郎	千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧化学株式会社内